Aus der IV. Medizinischen Universitätsklinik, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. H. Dennig)

Untersuchungen über das Serum-Eisen und die Behandlung von Eisenmangel-Anaemien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Medizinischen Doktorgrades an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Wang Pau Ying
aus Shantung, China

Tag der Promotion: 16. Oktober 1939

VERLAG RUDOLPH PFAU, BERLIN NW. 7, LUISENSTR. 21

M 242

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. K r e u z
Referent: Prof. Dr. D e n n i g
Korreferent: Prof. Dr. v. B e r g m a n n

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Untersuchungen über das Serumeisen und die Behandlung von Eisenmangel-Anaemie.

Das Eisen ist ein schon lange in den Arzneischatz eingegangenes Mittel zur Behandlung von Anaemien. Ursprünglich waren es rein empirische Gesichtspunkte, die zu dieser Verwendung Anlaß gaben. In der neueren Zeit hat sich die medizinische Forschung eingehend mit den Zusammenhängen zwischen Eisen und der Blutbildung befaßt, und die Verhältnisse weitgehend geklärt. Die Wirkung des Eisens bei den Anaemien hängt sicher damit zusammen, daß der Hämoglobinaufbau bei ungenügender Eisenzufuhr nicht erfolgen kann. Es hat sich gezeigt, daß im Organismus Veränderungen auftreten können, bei denen ungenügende Eisenmengen resorbiert werden. Als primäre Veränderung sind hierbei Störungen in der Funktion der Magenschleimhaut anzusehen. Durch eine Atrophie der säureproduzierenden Zellen im Magen kommt es zu einer ungenügenden Salzsäureausschüttung im Magen, es entsteht das Bild der Achlorhydie. Die Anwesenheit von Salzsäure ist aber offenbar eine Vorbedingung für die Ueberführung des Nahrungseisens in eine resorbierbare Form.

Diese zuerst von Katznelson aufgezeigten Zusammenhänge haben zur Herausstellung eines besonderen Krankheitsbildes geführt. Katznelson selbst beschrieb es als achylische Chloranaemie, ein Name, der aber nach dem Vorschlag von Witts besser in achlorydrische Anaemie umbenannt werden sollte. Von Bode und Heyrodt wurde der Name primäre hypochrome Anaemie vorgeschlagen. Heilmeyer und Plötner bezeichnen die Krankheit als Eisenmangel-Anaemie.

Diese Autoren haben noch einen wesentlichen Baustein zu der Theorie der Entstehung dieser Krankheit gelegt. Sie konnten nämlich nachweisen, daß bei der achlorhydrischen Anaemie der Eisenspiegel des Serums erheblich vermindert ist, und daß die Regeneration der Erythrocyten erst dann deutlich einsetzt, wenn es gelungen ist, den Eisenspiegel des Serums zu erhöhen. Sie konnten weiterhin zeigen, daß bei einer großen Anzahl von Krankheiten, in deren Verlauf ebenfalls häufig Anaemien beobachtet werden, der Serumeisenspiegel gesenkt ist. Vor allem sind hier chronische und akute Infektionskrankheiten sowie maligne Tumoren zu nennen. Außerdem bedingt auch der Blutverlust einen Eisenmangel.

Im allgemeinen ist der Serumeisenwert bei Normalen ziemlich konstant. Die Autoren fanden bei 25 gesunden Männern im Durchschnitt 126 γ % und bei 25 gesunden Frauen 89 γ %. Diese Werte decken sich mit Befunden anderer Autoren (Fowweather, so-

wie Locke, Main und Rosbash, Warburg und Krebs. Barkan, Roosen und Runge, Thönes und Aschaffenburg). Jedoch wurden diese meistens mit der Rhodanmethode festgestellt.

Heilmeyer und Plötner haben eine Methode ausgearbeitet, bei der die Eisenbestimmung pothometrisch erfolgt. Das Eisen wird dabei in o-Phenanthrolineisen übergeführt. Die Methode gibt dieselben Werte wie die α, a'-Dipyridylmethode von Hill.

Wir haben die Methode in der von Heilmeyer und Plötner beschriebenen Form verwandt und sie als sehr brauchbar gefunden. Wir geben im folgenden die von uns gefundenen Werte.

Tabelle 1.

Serumeisenspiegel bei gesunden Männern.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Hb. in %	SE in γ%	Bemerk.
1.	Hey.	27	105	104	
2.	Win.	42	102	120	
3.	Tam.	25	98	137	
4.	Weg.	31	100	142	
5.	Hör.	14	95	123	
6.	Weh.	32	105	156	
7.	Sch.	27	100	102	
8.	Mar.	50	95	98	
9.	Jen.	25	108	157	
10.	Mul.	12	100	100	
im Mittel		28	100	124	

In Tabelle 1 ist der Serumeisengehalt (auf der Tabelle in SE gekürzt) bei zehn gesunden Männern bestimmt und im Mittel als 124 γ % gefunden. (Heilmeyer 126 γ %.)

Tabelle 2.

Serumeisenspiegel bei gesunden Frauen.

Lfd. Nr.	Name	Alter	Hb. in %	SE in γ%	Bemerk.
1.	Urs.	24	95	112	
2.	Wal.	32	90	62	
3.	Rol.	27	87	113	
4.	Krü.	47	80	90	
5.	Gei.	25	90	148	
6.	Wet.	60	85	58	
7.	Sch.	51	90	92	
8.	Rho.	48	85	81	
im Mittel		38	88	95	

In Tabelle 2 sind die Normalwerte bei acht gesunden Frauen angegeben, Serumeisen im Mittel 95 γ % (Heilmeyer 89 γ %). Da unsere Untersuchungen gut mit denen der genannten Autoren übereinstimmten, haben wir von weiteren Bestimmungen der Normalwerte abgesehen.

Wir haben dann den Serumeisenwert bei insgesamt 94 Kranken untersucht, bei denen die verschiedenartigsten Leiden vorlagen. Aus der Tabelle 3 ist ersichtlich, daß bei zahlreichen Erkrankungen der Serumeisenspiegel erniedrigt ist, insbesondere bei den malignen Tumoren und Infekten. Oft geht die Erniedrigung des Serumeisens nicht mit einem verringerten Haemoglobiegehalt einher. Die Befunde bei der perniciösen Anaemie sind wechselnd, bei Schilddrüsenerkrankungen wurde zweimal eine Erhöhung über die Norm gefunden.

Tabelle 3.
Serumeisenwerte bei verschiedenen Erkrankungen.

Lfd. Nr.	Name	Geschlecht und Alter	Diagnose	SE in γ%	Hb. in %	Bemerk.
1.	Dür.	m. 22	Blutungsanämie	50	40	
2.	Kle.	w. 62	Blutungsanämie	31	60	
3.	Bau.	w. 47	Blutungsanämie	31	42	
4.	Sor.	m. 65	Blutungsanämie	21	13	
5.	Lie.	w. 53	Blutungsanämie	50	50	
6.	Ott.	m. 62	Blutungsanämie	64	78	
7.	Fuh.	m. 70	Blutungsanämie	68	85	
8.	Sas.	m. 53	sekundäre Anämie	32	45	
9.	Dre.	w. 39	sekundäre Anämie	42	45	
10.	Ada.	m. 66	achyl. Anämie	56	46	
11.	Kie.	w. 67	achyl. Anämie	28	52	
12.	Sch.	w. 41	achyl. Anämie	28	23	
13.	Sch.	m. 45	sekundäre Anämie	45	88	
14.	Mül.	w. 42	perniciöse Anämie	25	46	5 Tage nach der Leberpräparatbehandlung
15.	Ada.	m. 60	perniciöse Anämie	62	68	
16.	Kmi.	m. 56	geheilte perniciöse Anämie	102	95	
17.	Rei.	m. 42	myeloische Leukämie	60	75	
18.	Krü.	m. 57	Polycythämie	98	136	
19.	Hüc.	m. 12	abgelaufene Masern	100	95	
20.	Ber.	w. 21	Angina	62	85	
21.	Hir.	m. 26	geheilte Diphtherie	118	96	
22.	Sch.	m. 31	Pneumonie	28	90	
23.	Roh.	w. 57	Pneumonie	81	75	
24.	Ald.	w. 66	Pneumonie und Pleuritis	56	80	

Lfd. Nr.	Name	Geschlecht und Alter	Diagnose	SE in γ%	Hb. in %	Bemerk.
25.	Pet.	w. 41	Pleuritis	54	78	
26.	Fie.	w. 20	Arthritis gonorrhoica	60	85	
27.	Sch.	w. 48	Polyarthritis	56	90	
28.	Krü.	m. 33	Polyarthritis	41	90	
29.	Tak.	m. 10	Polyarthritis	122	86	
30.	Hör.	m. 48	chronische Arthritis	121	87	
31.	Bau.	m. 48	chronische Arthritis	28	72	
32.	Wil.	w. 60	chronische Arthritis	48	88	
33.	Sch.	w. 51	chronische Arthritis	39	70	
34.	Pet.	w. 43	chronische Arthritis	47	66	
35.	Olz.	w. 70	chronische Arthritis	18	36	
36.	Rup.	m. 40	Arthritis deformans	50	75	
37.	Zie.	w. 42	Thrombophlebitis	41	72	
38.	Kin.	w. 61	Thrombophlebitis	82	90	
39.	Bol.	w. 27	Thrombophlebitis	76	82	
40.	Pec.	w. 26	abgeheilte Sepsis	52	82	
41.	Lam.	m. 23	Lungentuberkulose	102	100	alle mit sehr gebessertem Zustand und Gewichtzunahme.
42.	Thie.	m. 25	Lungentuberkulose	125	97	
43.	Har.	m. 49	Lungentuberkulose	105	93	
44.	Ker.	m. 24	Lungentuberkulose	88	97	
45.	Kut.	m. 30	Lungentuberkulose	89	98	
46.	Rat.	m. 32	Lungentuberkulose	102	97	
47.	Wer.	m. 25	Lungentuberkulose	85	92	
48.	Wil.	m. 24	Lungentuberkulose	54	95	
49.	Kla.	m. 26	Lungentuberkulose	38	95	
50.	Eke.	m. 26	Lungentuberkulose	88	89	
51.	Hal.	m. 40	Lungentuberkulose	29	61	
52.	Har.	m. 31	Lungentuberkulose	38	52	
53.	Mul.	m. 38	Hämoptoe Tuberkulose?	32	96	
54.	Gär.	m. 32	Hämatothorax Tuberkulose?	37	90	
55.	Sta.	m. 61	Tabes dorsalis	56	87	
56.	Bay.	m. 59	Tabes dorsales	117	80	
57.	Lim.	w. 50	Multiple Sklerose	88	88	
58.	Lüd.	m. 62	Carcinosis Univers.	25	60	
59.	Meh.	m. 65	Bronch. Ca.	50	85	
60.	Mar.	m. 62	Bronch. Ca.	32	70	
61.	Pau.	m. 52	Bronch. Ca.	19	82	
62.	Kru.	m. 78	Magencarcinom	18	54	
63.	Sch.	m. 59	Magencarcinom	25	101	
64.	Hil.	m. 65	Magencarcinom	38	80	
65.	Bla.	m. 68	Magencarcinom	92	62	
66.	Zas.	w. 46	operiertes Magencarcinom	19	60	
67.	Kra.	w. 41	operiertes Darmcarcinom	38	90	

Lfd. Nr.	Name	Geschlecht und Alter	Diagnose	SE in γ%	Hb. in %	Bemerk.
68.	Wil.	m. 58	Myodegeneratio cordis	40	78	
69.	Str.	w. 58	Myodegeneratio cordis	66	81	
70.	Red.	m. 80	Myodegeneratio cordis	53	72	
71.	Weg.	m. 28	Herz. Dekomp.	125	98	
72.	Mei.	m. 77	Herz. Dekomp.	29	67	
73.	Bla.	w. 63	Hypertonie	73	86	
74.	Wer.	w. 48	Mitralinsuffizienz	100	89	
75.	Pfl.	w. 24	Hyperthyreose	66	88	
76.	Gro.	w. 41	Hyperthyreose	135	85	
77.	Joe.	m. 67	Diabetes	150	90	
78.	Now.	w. 66	Diabetes	72	83	
79.	Kle.	m. 30	Diabetes	68	95	
80.	Kos.	w. 47	operiertes Magengeschwür	52	75	
81.	Mei.	m. 48	operiertes Magengeschwür	76	82	
82.	Bau.	m. 43	operiertes Ulcus duod.	25	90	
83.	Lan.	m. 58	operiertes Ulcus ventr.	87	92	
84.	Böt.	m. 59	operiertes Ulcus ventr.	78	88	
85.	Tri.	m. 51	operiertes Ulcus duod.	54	60	
86.	Sch.	m. 56	operiertes Ulcus duod.	137	105	
87.	Jen.	m. 54	operiertes Ulcus duod.	89	98	
88.	Pro.	m. 28	Gastritis hyperacid.	99	102	
89.	Por.	m. 46	Gastritis	33	52	
90.	Jes.	m. 51	Dyspepsie	30	55	
91.	Lar.	m. 59	Leberzirrhose	73	68	
92.	Sch.	m. 49	Urämie	19	—	3 Tage vor Exitus.
93.	Sch.	m. 73	Struma	128	95	
94.	Sch.	w. 37	funktionelle Beschwerden	65	86	

Diese eben angeführten Untersuchungen decken sich ebenfalls vollkommen mit den Befunden von Heilmeyer und Plötner. Wir haben nun die Untersuchungen des Serumeisengehaltes mit herangezogen zur Bestimmung der Wirksamkeit von Eisenpräparaten.

Die Behandlung der Eisenmangelanaemie.

Eine Unzahl von Untersuchungen wurde schon vor Jahren angestellt, um die Verwertbarkeit bestimmter eisenhaltiger Präparate zu beweisen. Es hat sich dabei gezeigt, daß das Eisen aus seinen Verbindungen vom Organismus nicht immer herausgelöst werden kann und daß deshalb nur gewisse eisenhaltige Präparate zur Bekandlung geeignet sind. Diese Untersuchungen leiden aber zum

großen Teil daran, daß sie an Tieren gemacht wurden, die sich offensichtlich ganz anders verhalten als der Mensch. So konnte Whipple und seine Mitarbeiter nachweisen, daß der Hund bei der Blutungsanaemie Leber sehr gut als Eisenquelle benutzen kann, während sie bei der Eisenmangelanaemie des Menschen wertlos ist. Das wirksame Leberprinzip bei der perniciösen Anaemie des Menschen enthält indessen, wie bekannt, kein Eisen.

Die in der Literatur vorliegenden Befunde über Brauchbarkeit der Eisenpräparate, die sich auf Tierversuche stützen. können also nur mit Einschränkung auf den Menschen übertragen werden.

Eine besondere Schwierigkeit liegt darin, daß sich beim Menschen die Resorption des Eisens nur schwer verfolgen läßt und daß schließlich selbst die Tatsache der festgestellten Resorption noch kein Beweis für die pharmakologische Wirksamkeit des Präparates ist.

So hat Lintzel durch Bilanzuntersuchungen festgestellt, daß Ferrichlorid und Ferrosulfat gleich gut retiniert werden, während nach anderen Untersuchungen ein großer Unterschied in der Wirksamkeit der Ferri- und der Ferrosalze gefunden wurde. Starkenstein lehnt aus diesem Grunde die Bilanzversuche Lintzels vollkommen ab. Es blieb also beim Menschen nur die Methode der Untersuchung der Haemoglobin-Regeneration bei Anaemien. Eine wesentliche Feststellung in dieser Frage machte 1912 Heubner, indem er darauf hinwies, daß nur die Ferro-Eisenverbindungen therapeutisch wirksam sind. Er glaubte den Grund dafür darin sehen zu müssen, daß das Eisen im Haemoglobin in der zweiwertigen Form vorhanden sei. Diese seiner Zeit von Heubner gemachten Andeutungen wurden in ausgedehnten Untersuchungen Starkensteins und seiner Schüler bestätigt. Sie kamen zu dem Schluß, daß nur das Ferro-Ion die Darmwand passieren könne und daß die Ferri-Verbindungen erst in Ferro-Verbindungen übergeführt werden mußten, ein Prozeß, der im Magendarmkanal vor sich gehen soll. Als Ergebnis der bisherigen Forschung über die Wirksamkeit der Eisenpräparate kann folgendes festgestellt werden: Wirksam sind nur diejenigen Präparate, die das Eisen entweder in ionisierter oder leicht abspaltbarer Form enthalten, also die anorganischen Eisensalze und die Verbindungen des Eisens mit niedrigmolekularen organischen Säuren. Außerdem verbietet sich die Darreichung all derjenigen Eisenverbindungen, welche Ferri-Ionen abspalten, weil diese die Darmwand verätzen und vor ihrer Resorption doch erst in Ferro-Ionen übergeführt werden müssen. Als das ideale Mittel zur Eisentherapie wird das Ferrochlorid angesehen, welches die genannten Bedingungen im vollsten Maße erfüllt. Starkenstein schreibt hierzu folgendes: „Ferrochlorid besitzt alle Eigenschaften, die an das Eisen als Arzneimittel gestellt werden müssen, es gibt keine Eisenverbindung, die dem Eisenchlorid an Brauchbarkeit überlegen ist.“ Reimann und Fritsch

fanden, daß das Ferrochlorid sich therapeutisch außerordentlich gut bewährte und daß von diesem Präparat wesentlich geringere Mengen benötigt werden als von dem früher viel verwandten Ferrum reductum. Brauchte man von diesen Mengen bis zu 10 g, so genügten von Ferrochlorid schon etwa 200 Milligram täglich. Dabei werden diese Mengen Ferrochlorid auch bei Patienten mit Anacidität gut vertragen, während man bei den großen Mengen von Ferrum reductum häufig Magendarmbeschwerden beobachtet, die sogar zum Aussetzen der Therapie zwingen können. Da das Ferrochlorid sich leicht im Ferrichlorid umsetzt, ist es bei den im Handel befindlichen Präparaten durch Reduktionsmittel stabilisiert. Hierzu dient beim „Ferrostabil" Fett, während beim „Ferro 66" und beim „Ceferron" Askorbinsäure benutzt wird. Mit all diesen Präparaten sind in der Klinik gute Erfahrungen gemacht worden.

Neuerdings wird dem Zusatz des C-Vitamins noch eine besondere günstige Wirkung auf die Resorbierkeit des Eisens zugeschrieben und Rohmer und Glanzmann sind sogar der Ansicht, daß das C-Vitamin für die Eisenassimilation eine ähnliche Rolle spiele, wie das D-Vitamin für die Assimilation des Kalziums.

Wie wir noch berichten werden, gibt es aber Kranke, die keins der genannten Präparate vertragen. Auch Heilmeyer beobachtete, „daß es nicht selten schwere Fälle gibt, welche auf jede perorale Eisenzufuhr mit Magendarmstörungen reagieren". Wir haben nun unter den bekannten Eisenpräparaten nach geeigneten Verbindungen gesucht, die doch vielleicht die gute Wirksamkeit mit einer noch besseren Verträglichkeit verbinden. Zuerst allerdings sind wir der Frage der intravenösen Eisentherapie nachgegangen, von der wir uns aber aus später noch zu besprechenden Gründen wieder abgewandt haben. In der Pharmakopoe, in der ja das Ferrochlorid gar nicht aufgeführt ist, sind noch Eisensalze genannt, die nicht ionisiertes Eisen leicht abgeben, die aber ohne Zweifel pharmakologisch wirksam sind. Zu dieser Gruppe gehören das Ferrum citricum, Ferrum lacticum, Ferrum malonicum und Ferrum tartaricum.

Wir haben für unsere Untersuchungen das Ferrocitrat verwandt. Das Eisen ist darin wie schon Belloni, Uspenski und Uspenskaja u. a. festgestellt haben, komplex gebunden und hat diese Eigenschaft gemeinsam mit den anderen Säuren, die mehrere Carboxylgruppen neben einer Hydroxylgruppe besitzen. Nach den Untersuchungen von Smythe und Schmidt ist das Eisen darin als Anion enthalten bei einem Ph zwischen 2,1 und 7,0. Dies soll nach Starkenstein eine Grundbedingung für die pharmakologische Wirkung sein. Das Ferricitrat dialysiert vollständig durch eine tierische Membran nach den Untersuchungen von Starkenstein, wobei kein Eisenhydroxyd ausfällt. Diese Eigenschaft teilt es mit dem Ferri-malat und -Tartrat, während das -Lactat nur teilweise dyalisiert, ebenso wie das Ferrichlorid. Theoretische Bedenken könnte man aus der Tatsache ableiten, daß nach

den Untersuchungen von Lintzel das „Eisencitrat“ nicht resorbiert wird. Er hat zwar diese Versuche so angestellt, daß er einen Ueberschuß von Citrat hinzugab, um zu bewirken, daß auch das durch etwaigen Salzsäureüberschuß abgespaltene Eisen immer wieder in das komplexe Citrat übergeführt wurde. Nicht berücksichtigt hat er dabei, daß veränderte Verhältnisse durch den Zusatz des alkalischen Natriumcitrates bewirkt werden, so daß man die verringerte Resorption auch auf die OH-Ionen-Wirkung beziehen könnte. Ein gewisser Vorteil in der Verwendung des Ferrocitrats könnte darin bestehen, daß die Herstellung und Aufbewahrung leichter ist als die des Ferrochlorids, weil dieses stark hygroskopisch ist.

Wir wollen im folgenden unsere Befunde über die Wirkung des Ferrocitrats mitteilen. Wir gaben unseren Patienten in der Regel täglich eine 200 mg Eisen entsprechende Menge Ferrocitrat. Wir haben mit diesem Präparat 50 Patienten über Wochen und Monate behandelt und niemals Anzeichen von Unverträglichkeit gefunden. Unter diesen waren viel Patienten mit Magencarcinom, Magenulcus, auch ein Patient mit frischem subtotal reseziertem Magen; ferner eine Patientin mit schweren Darmstörungen nach partieller Dünndarm- und Dickdarmresektion. Von besonderer Bedeutung scheinen uns zwei Kranke, die Ferrochlorid-Präparate nicht vertrugen, aber keinerlei Störungen im Magendarmkanal nach Ferrocitrat zeigten.

Wir gehen kurz auf die Krankenschichten ein:

1. Frau E. L.: Durch ein blutendes Magenmyom war im September 1938 eine schwere Anaemie entstanden, die auch nach der am 26. 9. erfolgten Operation in den darauffolgenden Wochen sich therapeutisch nicht beeinflussen ließ. Sie erhielt dreimal täglich eine Tablette Ferrostabil, doch mußte dieses wegen der danach auftretenden Magenbeschwerden wieder abgesetzt werden. Am 6. 12. kam sie mit einem Hämoglobingehalt von 50% und einem Serumeisengehalt von 50 γ % zur Krankenhausaufnahme. Sie erhielt nun täglich fünfmal Ferrocitrat mit einem Gesamteisengehalt von 375 mg. Danach traten keinerlei Magenbeschwerden auf. Sie nahm bis zum 24. 12. 3,8 kg an Gewicht zu, der Hämoglobingehalt stieg auf 72%, das Serumeisen auf 97 γ %.

2. Frau H. K.: Schon Jahre vor der ersten Krankenhausaufnahme wurde die Patientin wegen Blutarmut behandelt. Da der Färbeindex häufig über 1 war und eine Achylia gastrica bestand, wurde dabei meistens Leber verwandt. Sowohl nach Ferrostabil wie nach Ferrum reductum traten bald heftige Magenbeschwerden auf. Das Krankheitsbild war durch Durchfälle und häufiges Erbrechen kompliziert. In der Zeit vom 26. 2. bis 4. 5. 1937 wurde sie stationär mit Campoloninjektionen behandelt, doch sank der Hämoglobingehalt von 88% auf 75%. Bei einer erneuten Krankenhausaufnahme am 10. 11. 1938 wurde die Diagnose einer Eisenmangel-

anaemie gestellt, wobei der Serumeisengehalt nur 28 γ % betrug. Jetzt wurden täglich 200 mg Eisen als Ferrocitrat gegeben. Nach 15 Tagen stieg der Hämoglobingehalt von 50% auf 65%, der Serumeisengehalt auf 97 γ %. Die demnach erfolgte Resorption des Eisens ist um so bemerkenswerter als die Patientin täglich fünf bis sechs dünne Stühle hatte. Auch während dieses Krankenhausaufenthaltes wurde außerdem noch Campolon injiziert, das sich aber ja bei der vorigen stationären Behandlung als unwirksam erwiesen hatte.

Tabelle 4.

Serumeisenveränderungen bei den mit Ferrocitrat behandelten Patienten.

Lfd. Nr.	Name	Geschl., u. Alter	Diagnose	vor der Behandl.		8 Tage n. d. Behandl.		16 Tage n. d. Behandl.		24 Tage n. d. Behandl.	
				SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%
1.	Pet.	w. 43	Anämie n. chr. Arthr.	47	66	62	73	48	78	—	—
2.	Kra.	w. 41	Anämie n. Darmresect.	38	90	89	87	83	81	—	—
3.	Zas.	w. 46	Anämie n. Ca.-Operat.	19	60	41	64	98	71	90	76
4.	Bau.	m. 33	Anämie n. Ulcus duod.	25	90	85	98	—	—	—	—
5.	Wal.	m. 68	Anämie u. Magenca.	36	78	96	80	—	—	—	—
6.	Red.	m. 80	Anämie u. Myodegenerat.	53	72	77	78	—	—	—	—
7.	Rup.	m. 40	Anämie u. Arthr. deform.	50	75	98	78	—	—	—	—
8.	Kos.	w. 47	Anämie n. Ulcus ventr.	85	78	83	80	—	—	—	—
9.	Bau.	m. 48	Anämie u. chr. Arthr.	28	72	61	80	—	—	—	—
10.	Kle.	w. 62	sek. Anämie	55	66	85	57	—	—	—	—
11.	Sorg.	m. 65	sek. Anämie	21	13	126	27	—	—	—	—
12.	Lie.	w. 53	achyl. Anämie	50	50	87	64	94	71	—	—
13.	Sch.	w. 41	achyl. Anämie	28	23	87	50	87	60	—	—
14.	Kla.	m. 26	Lungentbc.	52	98	85	98	—	—	—	—
15.	Wil.	m. 24	Lungentbc.	83	95	85	93	—	—	—	—
16.	Mei.	m. 48	oper. Ulcus ventr.	76	92	98	100	—	—	—	—
17.	Pec.	w. 26	geheilt. Sepsis	52	82	112	82	90	87	—	—
18.	Pfl.	w. 24	Hyperthyreose	66	88	156	90	135	96	—	—
Im Mittel				47,4	71,5	89,6	76,6	90,7	77,7	90,0	76,0

Nach der Entlassung erhielt die Kranke für ihre häusliche Behandlung irrtümlicherweise „Ferro 66“ (Ferrochlorid). Schon einige Tage nach der Einnahme des Präparates hatte sie zunehmende Magenbeschwerden und einen dauernden Druck im Magen verspürt. Als sie nach 14 Tagen wieder zur Vorstellung kam und die genannten Beschwerden sich noch eher verstärkt hatten, erhielt sie nach dreitägiger Pause wieder Ferrocitrit, wonach die Beschwerden sich prompt besserten. Das psychische Moment dürfte dabei keine Rolle spielen, weil die Tabletten beide Male gleich aussahen.

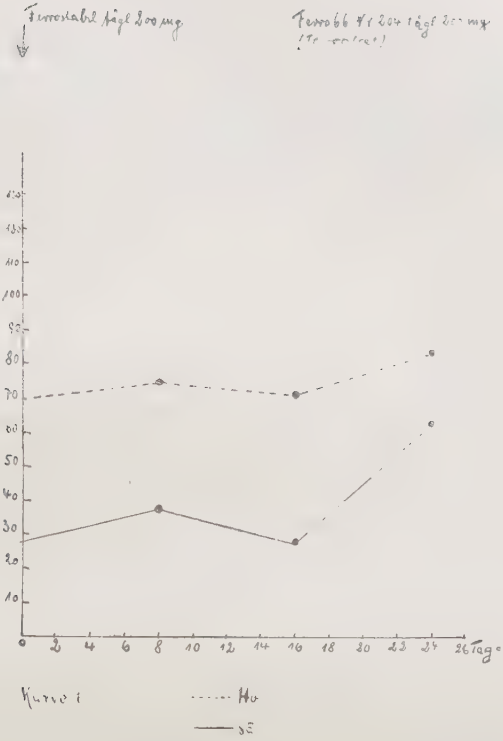
Daß das Eisen des Ferrocitrats wirklich resorbiert wird, geht ebenso deutlich aus den folgenden Untersuchungen hervor:

In Tabelle 4 sind die Befunde bei 18 verschiedenen Patienten angegeben. Bei allen Patienten wird schon nach achttägiger Behandlung ein sehr deutlicher Anstieg des Serumeisenspiegels beobachtet. Gleichzeitig damit steigt meistens auch das Hämoglobin an. Es besteht also kein Zweifel, daß der Organismus das Eisen auch verwertet hat. Wir haben dieselben Untersuchungen auch mit Ferrostabil und Ceferro gemacht und teilen unsere Befunde in Tabelle 5 mit. Wir sehen auch hier bei beiden Präparaten meistens einen Anstieg der Blutwerte. Man hat aber den Eindruck, daß dieser Anstieg nicht so stark ist wie bei dem Ferrocitrat. Nach gleichen

Tabelle 5.

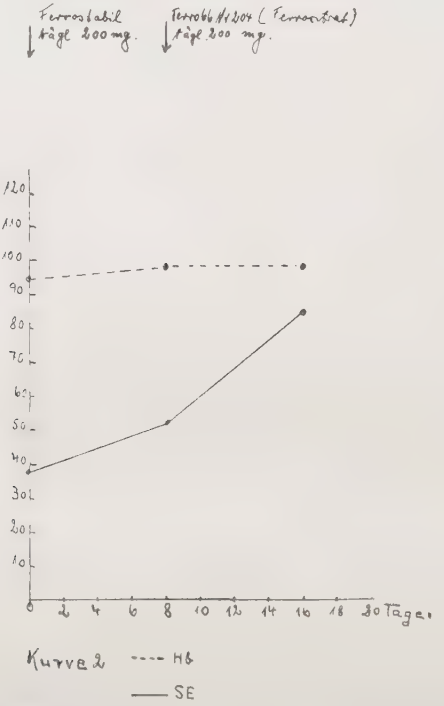
Serumeisenveränderungen bei den mit Ferrostabil behandelten Patienten.

Lfd. Nr.	Name	Geschl., u. Alter	Diagnose	vor der Behandl.		8 Tage n. d. Behandl.		16 Tage n. d. Behandl.		24 Tage n. d. Behandl.	
				SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%
1.	Dür.	m. 22	Blutungs-anämie	37	65	48	66	48	70	50	74
2.	Kle.	w. 62	Blutungs-anämie	31	60	55	66	—	—	—	—
3.	Bau.	w. 47	Blutungs-anämie	31	42	50	44	68	48	—	—
4.	Wil.	m. 58	Myocard-schaden	40	78	78	76		—	—	—
5.	Böt.	m. 59	Ulcus ventr.	78	88	63	90	—	—	—	—
6.	Bau.	m. 48	chron. Arthr.	28	70	38	75	28	72	—	—
7.	Sch.	w. 48	Akute Poly-arthritis	56	90	94	90	—	—	—	—
8.	Lim.	w. 50	mult. sklerose	88	88	103	92	—	—	—	—
9.	Now.	w. 66	Diabetes	72	83	120	86	—	—	—	—
10.	Kla.	m. 26	Lungentbc.	38	95	52	98	—	—	—	—
11.	Wer.	m. 25	Lungentbc.	85	92	88	90	—	—	—	—
im Mittel		46		53	77,3	71,7	79,3	47,3	63	50	74



Mengen Eisen steigen die mit Ferrostabil behandelten Patienten in acht Tagen von durchschnittlich 53,0 γ % Serumeisen auf durchschnittlich 71,7 γ %, also um 35,3%. Während derselben Zeit steigen die mit Ferrocitrat behandelten Patienten von durchschnittlich 47,4 γ % auf 89,6 γ %, also um 89,0%. Wenn auch diesen Werten wegen des Fehlers der kleinen Zahl keine zu große Bedeutung von uns beigelegt wird, so werden sie doch gestützt durch die Befunde, die wir an einige Patienten erhoben haben, welche die beiden Mittel nacheinander bekamen. In der Kurve I sind die Serumeisen- und Hämoglobinwerte bei einem Patienten mit chronischem Arthritis eingezeichnet. Nach 16tägiger Behandlung mit Ferrostabil war der Serumeisengehalt nicht angestiegen, während nach 8tägiger Behandlung mit Ferrocitrat ein deutlicher Anstieg erfolgte. Ein stärkerer Anstieg des Serumeisenspiegels nach Ferrocitrat gegenüber dem von Ferrochlorid läßt sich auch in der Kurve 2 erkennen. Starkenstein hat die Wirkung der komplexen Eisensalze vom Typ des Ferrocitrat so erklärt, daß aus ihnen durch die Salzsäure des Magens Ferrochlorid entsteht, welches er allein für fähig hält, die Darmwand zu passieren. Nun haben wir aber die Resorption des Ferrocitrats auch beobachtet, wo keine freie Salzsäure vom Magen

produziert wurde, sei es bei einer gewöhnlichen Achylia gastrica oder bei subtotaler Magenresektion. Wir halten es in diesen Fällen für sehr unwahrscheinlich, daß das Eisen als Ferrochlorid resorbiert wurde, sondern nehmen an, daß das komplexe Ferrocitrat die Darmwand passierte, weil ja selbst das Ferricitrat nach den oben erwähnten Untersuchungen von Starkenstein in der Lage ist, durch tierische und pflanzliche Membranen zu dialysieren.



Untersuchungen über die Wirkung intravenös verabfolgter Eisenpräparate.

Ueber das Schicksal des von der Darmwand resorbierten Eisens ist nur wenig bekannt. Nach Starkenstein stellt das Serumeisen einen Ferrieiweißkomplex dar, während Heubner die Gegenwart von Ferri-Eisen im Blut bezweifelt und die Starkenstein schen Untersuchungen nicht für ausreichend hält. Er glaubt vielmehr, daß man es im Blut nur mit Ferro-Eisen zu tun hat. Trotzdem die im Blut vorhandene Eisenverbindung nicht bekannt ist, gelingt es doch durch intravenöse Gaben von Eisenpräparaten den Serumeisenspiegel zu erhöhen. Nach den Untersuchungen von Heilmeyer und Plötner eignet sich dazu am besten durch Ascorbinsäure stabilisiertes Ferrochlorid, welches Heilmeyer angegeben hat, und das als „Ceferron" und „Ferro 66" im Handel ist. Wir haben die Injektionen verschiedener Eisenpräparate versucht und wollen im Folgenden kurz darüber berichten(Tabelle 6):

Tabelle 6.

Die Wirkung verschiedener intravenös gegebenen Eisenpräparate.

Lfd. Nr.	Name	Geschl. u. Alter	Diagnose	vor der Behandl.		8 Tage n. d. Behandl.		16 Tage n. d. Behandl.		Bemerk.
				SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%	SEγ%	Hb%	
			Cerferron 3 ccm (10 mg Fe) täglich.							
1.	Fri.	m. 51	Ulucus duod.	54	60	65	80	67	87	
2.	Mar.	m. 62	Bronch. Ca.	32	87	95	90	118	90	
			Eisencitrat 5 ccm (10 mg Fe) täglich.							
1.	Paul.	m. 52	Bronch. Ca.	19	82	18	80	23	82	
2.	Kle.	m. 30	Diabetes	68	90	62	92	—	—	
			Eisenammiumcitrat 5 ccm (10 mg Fe) täglich.							
1.	Lau.	m. 58	Ulcus ventr.	87	92	89	94	100	93	
2.	Sch.	w. 51	chr. Arthritis	39	70	72	73	68	78	
3.	Kru.	m. 78	Magenca.	18	54	30	56	—	—	
4.	Sta.	m. 61	Tabes dors.	56	87	87	88	—	—	
			Eisengluconat 5 ccm (10 mg Fe) täglich.							
1.	Krü.	m. 33	Polyarthritis	41	90	30	90	54	92	
2.	Som.	m. 68	tertiär. Lues	48	60	35	62	47	62	
			Eisenglutaminat 5 ccm (10 mg Fe) täglich.							
1.	Jes.	m. 51	Dyspepsie	30	55	20	58	29	61	
2.	Mul.	m. 38	Hämoptoe	32	96	126	100	115	105	

1. Ceferron.

Wir behandelten zwei Patienten durch tägliche intravenöse Injektionen von 3 ccm Ceferron. Wie aus den Befunden in der Tabelle ersichtlich ist, gelang es damit, in acht Tagen den Serumeisengehalt beträchtlich zu steigern und auch einen Hämoglobinanstieg zu erzielen. Unangenehm war, daß selbst bei langsamer Injektion über fünf Minuten die Patienten über Hitzegefühl und leichten Schwindel klagten.

2. Eisencitrat.

Nach den Erfolgen mit der peroralen Eisencitrattherapie versuchten wir das Präparat intervenös zu verabfolgen, und zwar waren 10 mg Eisen in 5 ccm Lösung enthalten. Wir gaben das Präparat bei zwei Kranken, konnten aber, wie aus der Tabelle hervorgeht, keinen therapeutischen Effekt feststellen. Die Injektionen wurden viel schlechter vertragen als bei dem vorigen Präparat. Beide Patienten wurden nach der Injektion blaß und fühlten sich schlecht, bei dem einen mußte nach vier Tagen mit der Medikation aufgehört werden, weil nach der letzten Injektion Erbrechen aufgetreten war.

3. Eisenammoniumcitrat.

Nach Injektionen dieses Präparats beobachteten wir zwar einen mäßigen Anstieg des Serumeisens und der Hämoglobinwerte bei

vier Patienten, aber die unmittelbar danach auftretende Uebelkeit mit deutlichem Kleinerwerden des Pulses hielt uns davon ab, weitere Untersuchungen vorzunehmen.

4. Eisengluconat.

Dieses Präparat gaben wir bei zwei Kranken mit erniedrigtem Serumeisenspiegel. Nach acht Tagen wurde nur bei dem einen eine sehr geringe Erhöhung beobachtet, während bei dem andern kein Effekt zu sehen war. Im Anschluß an die Injektion trat ebenfalls Blässe und Uebelkeit auf, außerdem waren die injizierten Venen noch lange danach schmerzhaft.

5. Eisenglutaminat.

Es wurden zwei Patienten behandelt, die in der Tabelle aufgeführt sind. Bei dem einen Patienten wurde keine Wirkung außer einem geringen Anstieg des Hämoglobins beobachtet, während bei dem anderen der Serumeisenspiegel schon nach vier Tagen stark erhöht war. Diesem Befund können wir jedoch keine zu große Beachtung schenken, weil der Patient sich gerade im Stadium nach einer frischen Haemoptoe befand. Die Nebenerscheinungen waren etwas geringer als bei dem vorher genannten Präparat, doch waren sie immerhin noch so ausgeprägt, daß sie uns von weiteren Untersuchungen abhielten.

Es sei noch erwähnt, daß die vier zuletzt genannten Präparate je 10 mg Eisen in 5 ccm enthielten.

Abschließend läßt sich über unsere Versuche mit intravenösen Eisenpräparaten sagen, daß die beste Wirkung und die geringsten Nebenerscheinungen bei dem Ceferron beobachtet wurden. Da wir jedoch bei Verwendung von Ferrocitrat per os bisher keinen Patienten gefunden hatten, der diese Art der Verabreichung nicht vertragen hätte, so glauben wir, daß sich die Indikation für die intravenöse Eisenapplikation noch weiter einschränken läßt, zumal ja bei vielen Formen der Eisenmangelanaemie eine dauernde Eisenzufuhr notwendig ist.

Versuche mit rektaler Zufuhr von Ferrocitrat.

Da nach den Untersuchungen von Tartakowsky angenommen werden kann, daß das Eisen im ganzen Darmkanal resorbiert wird, legten wir uns die Frage vor, ob auch vielleicht vom Rektum her eine Resorption möglich wäre. Wir gaben bei fünf Patienten über 16 Tage dreimal täglich 1 Zäpfchen mit Ferrocitrat, welches 30 mg Eisen enthielt. Wie aus der Tabelle 7 ersichtlich ist, wurde danach aber kein Anstieg des Serumeisens beobachtet, so daß wir sagen können, daß Ferrocitrat vom Rektum aus nicht resorbiert wird. Stärkere lokale Beschwerden traten nach der Anwendung der Zäpfchen nicht auf, manchmal klagten die Patienten nur über vermehrten Stuhldrang.

Tabelle 7.

Serumeisen und Hämoglobin nach Ferrocitrat-Suppositorium.

Lfd. Nr.	Name	Geschl. u. Alter	Diagnose	vor der Behandl.		8 Tage n. d. Behandl.		16 Tage n. d. Behandl.		Bemerk.
				SE$_\gamma$%	Hb%	SE$_\gamma$%	Hb%	SE$_\gamma$%	Hb%	
1.	Dür.	m. 22	Blutungs-anämie	50	40	38	52	37	53	
2.	Pec.	w. 26	abgelaufene Sepsis	90	87	85	85	87	85	
3.	Pet.	w. 43	chr. Arthritis	45	78	36	75	41	70	
4.	Pet.	w. 41	Pleuritis	54	78	50	80	50	75	
5.	Por.	m. 46	Gastritis	33	52	41	55	40	60	

Zusammenfassung.

1. Es wurde das Serumeisen nach der Methode von Heilmeyer und Plötner untersucht und dabei konnten die Befunde der Autoren bei Gesunden und Kranken bestätigt werden.

2. Bei Kranken mit Eisenmangelanaemie wurde die Wirksamkeit verschiedener Eisenpräparate am Anstieg des Serumeisens und des Haemoglobins geprüft.

Es erwies sich, daß das komplexe Ferrocitrat dem Ferrochlorid bei peroraler Gabe an Wirkung und Verträglichkeit überlegen ist.

3. Bei den von uns intravenös gegebenen Präparaten nahm die Verträglichkeit und Wirksamkeit in folgender Reihenfolge ab, Ceferron (Ferrochlorid + Ascorbinsäure), Eisenglutuminat, Eisengluconat, Eisenammoniumcitrat, Eisencitrat.

4. Suppositorien mit Eisencitrat wurden zwar vertragen, waren aber unwirksam.

Es ist mir ein Bedürfnis, Herrn Professor Dennig dafür zu danken, daß er mir die Erlaubnis gab, in seiner Klinik vorstehende Arbeit fertigstellen zu können.

Herrn Dr. Groscurth danke ich für die Ueberlassung des Themas und die bereitwillige Hilfe bei der Durchführung der Untersuchung.

Die von uns verwandten Eisenpräparate, außer den genannten Firmenpräparaten, wurden uns von der Firma Promonta zur Verfügung gestellt, wofür ich hier meinen Dank aussprechen möchte.

Barkan, G. u. Berger, E.: Arch. f. exper. Path. u. Pharm 136, 278, 1928.
Barkan, G.: Hoppe-Seylers Z. f. phys. Chemie. 230, 197, 1935; 239, 97, 1936; 248, 96, 1937.
Belloni, E.: Gazz. chim. ital. 50, II, 159 ,1920.
Bode u. Heyrodt: Münch. med. Wschrft. 34, 1306, 1938.
Fowweather, F. S.: Bioch. J. 28, 1160, 1934.
Heubner: Therap. Monatshefte 1912, 544, 7.
Heubner und Marta Frerichs: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 186, 671, 1937.
Heubner, W.: Verh. dtsch. Ges. f. innr. Med. 45, 254, 1933.
Heilmeyer und Plötner: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. 1937, Fischer, Jena.
Heilmeyer: Med. Spektrophotometrie, Gust. Fischer 1937. Med. Welt, 138, 1938.
Heilmeyer und Sundermann, A.: Dtsch. Arch. Klin. med. 178, 397, 1936.
Katznelson, Reimann und Weiner: Klin. Wchschr. 8. Jahrg. 1071, 1929.
Hill, R.: Biochem. J. 19, 341, 1925.
— Porc. roy. Soc. London 107, 205, 1930.
Lintzel, W.: Biochem. Ztschr. 263, 173, 1933.
— Ergeb. d. Phys. 31, 844, 1931.
Locke, Main und Rosbash: J. clin. Ivest. 11, 527, 1932.
Reimann und Fritsch: Ztschr. f. klin. Med. 120, 16, 1932.
Rohmer und Glanzmann: Schweiz. med. W. 20, 436, 1936.
Roosen-Runge, E.: Klin. Wchschr. 1540, 1935, II.
Smythe C. V. und Schmidt, C. L. A. J.: Biol. Chemie. 88, 1930.
Starkenstein, E.: Ergebn. d. Ges. Med. 14, 1930.
— Handb. d. allg. Haemotologie II. 2. Hälfte 1357, 1934.
— Arch. exper. Phat. u. Pharmak. 118, 131, 1926, ebenda 134, 288, 1928.
Tartakowsky: Pflügers Arch. 100, 568, 1903.
Thoenes u. R. Aschaffenburg: Der Eisenstoffwechsel d. wachs. Organismus, Berlin, S. Karger, 1934.
— Abhandlung aus der Kinderheilkunde und ihren Grenzgebieten, H. 35, Berlin 1934.
Uspenski, E. E. and Uspenskaja: W. H. Z. Bot. 17, 273, 1925.
Warburg, O. und Krebs: Biochem. Z. 190, 147, 1927.
Whipple und Robscheit-Robbins: Amer. J. of med. Sciences, 191, 11, 1936.
Whipple und Hahn: Ebenda. 191, 24. 1936.

Lebenslauf.

Am 19. Januar 1905 wurde ich, W a n g P a u - Y i n g in Ishiu, Provinz Shantung, China, geboren. Nachdem ich die Volksschule und das 1. Provinzial-Gymnasium absolviert hatte, trat ich 1923 in die staatliche Tung-Chi Universität, Shanghai ein, wo ich im Juli 1927 die ärztliche Vorprüfung und im Juli 1930 das ärztliche Staatsexamen ablegte. Während meines Medizinalpranktikanten-Jahres war ich an dem Pualun-Hospital, Shanghai tätig. Nach der Approbation wurde ich als Assistenzarzt an das Lazarett der Central-Kriegsakademie zu Nanking berufen und war von da ab als Lehrer an der Akademie tätig. Im September 1934 wurde ich zum Oberarzt befördert. Auf Kosten der Central-Regierung kam ich im September 1937 nach Deutschland, um mich in der inneren Medizin weiter auszubilden. Ich studierte seit dem Wintersemester 1937 an der Universität Berlin und arbeite im Städtischen Robert-Koch-Krankenhaus, wo ich auch vorstehende Doktorarbeit gemacht habe.